



С.Б. Бережанская, Д.И. Созаева, Е.Я. Каушанская, Л.В. Кравченко, О.З. Пузикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

## СТРЕСС И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** Антенатальный период - короткий, но один из самых важных в жизни индивидуума. Именно он является первым этапом существования человека, определяющим благополучие в последующем, которое зависит от экологической и социальной ситуации, состояния здоровья матери к моменту зачатия и на протяжении всей гестации. При их нарушениях развивающаяся ишемия плаценты сопровождается различными патогенетическими процессами, стимулирующими состояние хронического воспаления, активацию иммунных клеток, апоптоз трофобластов, присутствующих в децидуальной оболочке. Чрезмерная активация этих механизмов приводит к аномальной плацентации с нарушением инвазии, ремоделирования сосудов и микроциркуляции плаценты, что приводит к одному из самых сильных стрессов, лежащих в основе гипоксически-ишемического поражения головного мозга у плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** плацента, стресс, гипоксия-ишемия, плод, новорожденный

С.Б. Бережанская, Д.И. Созаева, Е.Я. Каушанская, Л.В. Кравченко, О.З. Пузикова

Ростов мемлекеттік медицина университеті  
Ростов-на-Дону, Ресей

## ҰРЫҚ ПЕН ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕҢІҢ МИЫНЫҢ ГИПОКСИЯЛЫҚ-ИШЕМИЯЛЫҚ ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ СТРЕСС ЖӘНЕ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

**Түйін.** Антенатальды кезең қысқа, бірақ жеке адамның өміріндегі ең маңыздыларының бірі. Ол адамның өмір сүруінің алғашқы кезеңі болып табылады, ол болашақта әл-ауқатты анықтайды, бұл экологиялық және әлеуметтік жағдайға, тұжырымдама кезінде және жүктілік кезінде ананың денсаулығына байланысты. Олардың бұзылуларында дамып келе жатқан плацентарлы ишемия созылмалы қабыну жағдайын, иммундық жасушалардың белсенділігін, децидуальды мембранада орналасқан трофобласттардың апоптозын ынталандыратын әртүрлі патогенетикалық процестермен бірге жүреді. Бұл механизмдердің шамадан тыс активтенуі инвазияның бұзылуымен, тамырлы қалпына келтірумен және плацентарлы микроциркуляциямен қалыптан тыс плацентацияға әкеледі, бұл ұрық пен жаңа туған нәрестеде мидың гипоксиялық-ишемиялық зақымдануының негізін құрайтын ең ауыр стрессердің біріне әкеледі.

**Түйінді сөздер:** плацента, стресс, гипоксия-ишемия, ұрық, Жаңа туған нәресте

S.B. Berezhanskaya, D.I. Sozaeva, E.Ya. Kaushanskaya, L.V. Kravchenko, O.Z. Puzikova

Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russia

## STRESS AND PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE IN THE FETUS AND NEWBORN (LITERATURE REVIEW)

**Resume.** The antenatal period is short, but one of the most important in the life of an individual. It is he who is the first stage of human existence, determining well-being in the future, which depends on the ecological and social situation, the state of health of the mother at the time of conception and throughout gestation. With their violations, the developing ischemia of the placenta is accompanied by various pathogenetic processes that stimulate the state of chronic inflammation, activation of immune cells, apoptosis of trophoblasts present in the decidua. Excessive activation of these mechanisms leads to abnormal placentation with impaired invasion, vascular remodeling and microcirculation of the placenta, which leads to one of the most severe stresses underlying hypoxic-ischemic brain damage in the fetus and newborn.

**Key words:** placenta, stress, hypoxia-ischemia, fetus, newborn

Неонатальная гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является одной из основных причин острой смертности, а также хронической неврологической инвалидности [1,2]. До 25% выживших детей демонстрируют постоянные неврологические нарушения, такие как церебральный паралич, умственная отсталость, неспособность к обучению и эпилепсия. Тем не менее,

предложенные мировые стандарты терапии для лечения ГИЭ противоречивы [3,4,5].

Рост и развитие плода являются многогранным динамичным процессом, который зависит от сложных взаимодействий между ним, плацентой и матерью [6,7]. Многочисленные эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования показали, что нарушенная внутриматочная среда



может оказывать влияние разной интенсивности на онтогенез, структуру и функцию отдельных тканей и органов, изменяя уязвимость или, напротив, устойчивость к некоторым болезням не только на ранних, но и значительно отдаленных этапах онтогенеза [8].

Беременность-важное физиологическое событие в жизни матери, сопровождающееся значительными изменениями метаболизма. Имплантация эмбриона приводит к образованию нового транзитного органа, соединяющего мать и плод-плаценты [9]. Именно плацента, ее уникальная структура будет обеспечивать питание и оксигенацию плода, а также секрецию эндокринных факторов и формирование внутриутробной иммунной толерантности [10,11].

В течение первых трех недель беременности бластоциста имплантируется в децидуальный эндометрий, развивая плаценту. Имплантация опосредуется инвазией трофобластов, являющихся основными клетками, образующими плаценту. В процессе имплантации клетки эндометрия и маточные сосуды, помимо иммунных клеток матки, модифицируются с образованием децидуальной оболочки. В то же время, трофобласты проникают в спиральные артерии матки, для чего дифференцируются на ворсинчатые трофобласты, обеспечивающие фето-материнский обмен и эндокринные функции плаценты, и на инвазивные вневорсинчатые трофобласты, необходимые для имплантации и ремоделирования маточных сосудов. Экстраворсинчатые трофобласты размножаются и становятся инвазивными, мигрируя в децидуальную оболочку и миометрий.

Миграция вневорсинчатых трофобластов в материнские спиральные артерии-важный ключевой этап плацентации человека. Он характеризуется заменой вневорсинчатым трофобластом эндотелия материнских артерий и клеток гладких мышц, стимуляцией их апоптоза и, в конечном итоге, ремоделированием сосудов [12]. Инвазия вневорсинчатых трофобластов дополнительно снижает вазомоторный тонус и реакцию спиральных артерий на вазоактивные факторы [13], вызывая постоянное расширение артерий и обеспечивая усиленный кровоток к плаценте и растущему плоду. Этот процесс ремоделирования завершается примерно через 20 недель при здоровой беременности [14].

При осложнениях беременности имеют место дефекты процесса ремоделирования сосудов, особенно при таких серьезных осложнениях как преэклампсия. При патологической плацентации с плохой васкуляризацией плаценты переход на повышенную оксигенацию не происходит, что приводит к гипоксии тканей. Нарушение ремоделирования сосудов значительно снижает кровоснабжение плаценты, стимулируя её метаболический стресс и высвобождение вазоактивных факторов. В результате кровяное давление матери может значительно повыситься либо непосредственно из-за хронического повышения сопротивления сосудов матки, либо в ответ на вазоактивные факторы плаценты, вызывая гипертензию у матери [15] и если ее не лечить или плохо контролировать это приводит к более тяжелым исходам, таким как преждевременные роды и внутриутробная задержка роста плода в основном

из-за недостаточного снабжения питательными веществами и хронической гипоксии [16].

Молекулярные механизмы, связанные с аномальной плацентой, включая воспаление матери за счет активации иммунных клеток и апоптоза, могут изменять васкуляризацию плаценты и способствовать неблагоприятному прогрессированию преэклампсии, которая считается основной причиной материнской заболеваемости [17] и внутриутробной гибели плодов. Преэклампсия затрагивает от 2 до 10% всех беременностей в мире, при этом ежегодно умирает около 70000 матерей [18].

Патогенез преэклампсии остается недостаточно изученным и, по-видимому, включает различные комплексные изменения в плаценте и материнском кровообращении, что делает это заболевание предметом большого количества исследований, в большинстве признавших, что причиной преэклампсии является аномальная плацентация, которую можно определить по двум различным стадиям развития: доклинической и клинической. Доклиническая стадия определяется критическими изменениями в структуре и развитии плаценты, которые соответствуют неэффективной инвазии трофобластов в децидуальную оболочку матери [19]. Если на этой стадии инвазия клеток происходит только поверхностно, трофобласты не смогут достичь материнских спиральных артерий и способствовать ремоделированию сосудов, что приведет к увеличению артериального сопротивления и снижению кровотока [20]. Нарушение ремоделирования спиральных артерий матери, таким образом, является основным последствием доклинической стадии. Она также способствует развитию ишемии плаценты и стимуляции секреции провоспалительных факторов плацентой, что приводит ко второй стадии аномальной плацентации [21].

Клиническая стадия связана с изменениями плацентарной системы кровообращения, неконтролируемым высоким кровяным давлением и протеинурией, за которыми следует дисфункция нескольких органов или полиорганная патология у матери [22]. Таким образом, в настоящее время хорошо известно, что здоровая плацентация зависит от основных этапов ее развития и способности реагировать или адаптироваться к различным типам стресса. Дисфункция одного из этих процессов может иметь пагубные последствия для материнского кровообращения и развития плода.

На доклинической и клинической стадиях материнские иммунные клетки активны: лимфоцитарные Т-клетки могут значительно увеличивать продукцию воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6). Провоспалительные реакции также связаны со снижением опозитных пулов цитокинов и в итоге, способствуют возникновению эндотелиальной дисфункции [23,24]. Показано, что TNF- $\alpha$  снижает транскрипцию гена синтазы оксида азота, одновременно увеличивая продукцию сильного вазоконстриктора эндотелина-1 [25]. Возникающая ишемия плаценты может вызвать состояние окислительного стресса, характеризующееся взрывом большого количества активных форм кислорода в клеточной мембране,



эндоплазматическом ретикулуле и компартаментах митохондрий, вызывая повреждение белков и ДНК [26]. Следовательно, аномальная плацентация приводит к состоянию хронического воспаления, которое может дополнительно активировать апоптоз трофобластов способствуя хроническому его воспалению, которое может дополнительно активировать запрограммированную клеточную гибель при аномальной плацентации.

Воспаление может дополнительно активировать и способствовать запрограммированной гибели (апоптозу) трофобластов. При нормальной здоровой беременности механизмы апоптоза могут иметь решающее значение для защиты трофобластов от атаки материнских иммунных клеток, способствовать гибели эндотелиальных клеток маточных артерий и замене их вневорсинчатыми трофобластами [27]. В то время, как при воспалении, активация апоптоза может иметь неприятные последствия для трофобластов, значительно нарушая их миграцию и васкуляризацию плаценты, а также усугубляя иммунные ответы [28].

Существенно, что аномальная плацентация может быть связана с дисбалансом продукции проангиогенных и антиангиогенных факторов. Повышенная секреция растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и растворимого эндоглина-антиангиогенных факторов, а также снижение выработки проангиогенных факторов: фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста плаценты во время воздействия ишемии, вероятно, способствуют патогенезу преэклампсии [29,30]. Эти результаты показывают, что аномальная плацентация вызывает не только изменения в сосудах матки, но также системное повреждение материнского эндотелия и способности к ангиогенезу, что лежит в основе развития преэклампсии. [31,32].

Было предложено несколько гипотез для объяснения аномальной инвазии трофобластов и чрезмерной активации плацентарного воспаления при ранних сроках беременности с преэклампсией. Некоторые поддерживают нарушенный материнский иммунный ответ или дефектную материнскую иммунную толерантность к полуаллогенному плоду [33]. Успешная инвазия при нормальной беременности зависит от адекватного взаимодействия между клетками трофобласта и материнскими эпителиальными, иммунными и эндотелиальными клетками и тканями [34]. В этом отношении материнская иммунная система играет ключевую роль в облегчении взаимодействия двух иммунологически разных организмов: матери и плода.

При нормальной беременности процессы инвазии трофобластов и ремоделирования спиральных артерий также сильно зависят от материнской иммунной системы, позволяющей вносить значительные изменения в ткани. Во время инвазии трофобластов децидуальная оболочка содержит большое количество иммунных клеток, необходимых для их миграции. К ним относятся макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), дендритные клетки (DC), Т-лимфоциты и Т-регуляторные клетки (Treg) [34]. Эти клетки проникают в децидуальную оболочку и собираются вокруг трофобластов, позволяя им достигать эндометрия и спиральных артерий [35]. С другой стороны, Treg и регуляторные

цитокины обеспечивают надлежащий контроль и функцию провоспалительных клеток и их действия во время инвазии. На моделях мышей хорошо задокументировано, что Treg-клетки важны для иммунной толерантности матери и плода [36]. Кроме того, считается, что DC в децидуальной оболочке, могут способствовать доминантному присутствию Т-хелперных клеток 2 типа (Th2) в матке и плаценте, чтобы вызвать иммунную толерантность матери к плоду [25, 35].

Однако чрезмерно активированная иммунная система может играть значительную отрицательную роль в развитии плаценты, являясь неотъемлемым признаком прогрессирования преэклампсии. Эпидемиологические данные в более ранних исследованиях также подтверждали эту роль, указывая на связь между неблагоприятными изменениями материнского иммунного ответа и преэклампсии [37]. Одна из гипотез состоит в том, что чрезмерная активация иммунных клеток стимулирует апоптоз трофобластов при преэклампсии [38]. Действительно, во время здоровой беременности непризнание трофобластов материнскими иммунными клетками снижает активацию воспаления и, следовательно, снижает лизис трофобластов, присутствующих в децидуальной оболочке [25]. Показано очень низкое присутствие макрофагов во время инвазии трофобластов при нормальной беременности [39], в то время как при преэклампсии их количество может резко увеличиваться, особенно в стенке маточной артерии при очень низком присутствии вневорсинчатых трофобластов.

Было обнаружено, что Т-лимфоциты вместе с NK и DC по-разному реагируют на преэклампсию по сравнению с нормальной беременностью, что приводит к развитию провоспалительного состояния [36]. Эти клетки продуцируют и отвечают на широкий спектр цитокинов и участвуют в паракринных механизмах, регулирующих инвазию трофобластов. *In vitro* материнские макрофаги могут дополнительно индуцировать апоптоз периартериальных вневорсинчатых трофобластов [36,39]. Кроме того, описана чрезмерная активация нейтрофилов и моноцитов при клинической и экспериментальной преэклампсии [25]. Было обнаружено, что моноциты спонтанно синтезируют большие количества провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1b, интерлейкин-6 и интерлейкин-8 [36].

Другой системой, по-видимому, участвующей в дисфункциональной инвазии трофобластов в спиральные артерии, являются лейкоцитарные антигены человека (HLA), представляющие собой молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC), экспрессируемые на различных клетках плаценты. Инвазивные вневорсинчатые трофобласты экспрессируют HLA-G класса I и атипичные антигены HLA-G класса Ib, которые способствуют иммунной регуляции между вневорсинчатыми трофобластами и материнскими децидуальными NK-клетками. HLA-G является лигандом ингибиторного рецептора KIR2DL4 NK-клеток [40]. Следовательно, экспрессия HLA-G вневорсинчатым трофобластом может защитить его от гибели клеток, опосредованной NK. Это важный механизм защиты вневорсинчатого трофобласта, позволяющий инвазию клеток во время здоровой беременности, главным образом за счет



ингибирования цитотоксичности NK и продукции цитокинов. HLA-G может также напрямую изменять биологическую функцию клеток трофобласта, стимулируя инвазивность с помощью различных клеточных сигнальных путей [41]. Однако, при преэклампсии была описана более низкая экспрессия HLA-G в плаценте, более конкретно во вневорсинчатых трофобластах [42].

Более низкая экспрессия других генов HLA может защищать плаценту. Например, синцитиотрофобласты не экспрессируют гены HLA-A и HLA-B, что приводит к неэкспрессии MHC-I, основного сайта связывания Т-лимфоцитов [25, 33]. Следовательно, будучи в тесном контакте с активированной материнской иммунной системой, недостаток HLA-A и -B защищает синцитиотрофобласты от материнских Т-клеток, тем самым предотвращая отторжение тканей [43].

Резюмируя приведенные данные, следует отметить, что несмотря на растущее количество исследований, посвященных изучению иммунных механизмов и апоптоза, регулирующих развитие и васкуляризацию плаценты и сообщающих об участии материнской иммунной системы в ее формировании, некоторые механизмы, способствующие гибели клеток и неэффективному ремоделированию сосудов при аномальной плацентации, все еще остаются неясными. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов активации внешних и внутренних путей апоптоза при гипертензивных расстройствах во время беременности и выяснения степени зависимости ее от различных патологических стимулов, связанных с преэклампсией. Имеющиеся в литературе данные подтверждают, что активация внешнего пути в значительной степени связана с системными и местными иммунными и воспалительными реакциями в плаценте. Внутренний путь, в первую очередь, описывается как следствие разрушения трофобластов при тяжелой и хронической гипоксии, повреждения ДНК в стрессовых условиях окружающей среды. Важно отметить, что тесное взаимодействие этих двух путей может способствовать аномальной плацентации и васкуляризации, усугубляя плацентарный стресс, а, следовательно, и стресс плода.

Обзор литературы приводит новые доказательства того, что гипоксия плода увеличивает индуцированное гипоксией-ишемией повреждение головного мозга у новорожденных, предоставляя новое понимание связи стресса плода и патофизиологических механизмов тяжелой ГИЭ. Это обусловлено тем, что гипоксия является одним из наиболее важных и клинически значимых стрессов для плода, что происходит значительно чаще при нарушениях беременности и внутриутробного развития.

Мозг является одной из критических целей стрессоров, а также центральным органом,

определяющим адаптивную или неадаптивную реакцию на различные острые и хронические стрессовые события путем внесения соответствующих изменений в его структуру и функции [44]. Развивающийся мозг на стадии плода очень пластичен, гибок и особенно чувствителен к многочисленным неблагоприятным факторам окружающей среды. В сочетании с его специфическими генетическими особенностями, эти изменения мозга плода способствуют высокой частоте широкого спектра расстройств нервного развития в постнатальной жизни. Задokumentировано, что в числе стрессов плода, гипоксия оказывает выраженное и длительное воздействие на развивающийся мозг, способствуя изменениям его онтогенеза, организации структуры и функций, ремоделированию траектории развития и перепрограммированию уязвимости или устойчивости церебральных структур, вплоть до формирования грубых моторных и когнитивных нарушений на ранних этапах постнатального развития и отсроченных нейрорасстройств и нейропсихологических расстройств в более позднем возрасте [45, 46].

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Piñeiro-Ramos JD, Núñez-Ramiro A, Llorens-Salvador R, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana Á, Quintás G, Boronat-González N, Martínez-Rodilla J, Kuligowski J, Vento M, The Hypotop Study Group. Metabolic Phenotypes of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy with Normal vs. Pathologic Magnetic Resonance Imaging Outcomes. *Metabolites*.

2020 Mar 14;10(3):109. doi: 10.3390/metabo10030109. PMID: 32183365; PMCID: PMC7143850.





- 2 Савельева Г.М., Шалина Р.И., Ананкина А.А., Кунях Ж.Ю., Сичинава Л.Г., Соколовская Ю.В., Спиридонов Д.С. Контролируемая гипотермия в комплексной терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии детей, родившихся в асфиксии // *Акушерство и Гинекология*.-2020.- №5.-С.90-97 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.90-97>
- 3 Perlman J.M. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther*. 2006;28:1353–1365.
- 4 Rees S, Harding R, Walker D. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2011;29:551–563.
5. Иванов Д.О. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О.Иванова. СПб.: Изд-во Информ-навигатор, 2016.- 464с.
- 5 Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J*. 2010;427:333–347.
- 6 Белоусова Т.А., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей // *Лечащий врач*.-2018.-№9.-С.1-12.
- 7 Dudley KJ, Li X, Kobor MS, Kippin TE, Bredy TW. Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:1544–1551.
- 8 Burton G. J., Fowden A. L. (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 370:20140066. 10.1098/rstb.2014.0066
- 9 Heerema-McKenney A. (2018). Defense and infection of the human placenta. *APMIS* 126 570–588. 10.1111/arp.12847
- 10 Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., Грибакин С.Г. Метаболическое программирование и эпигенетика в педиатрии. Лечение и профилактика. 2020. Т10. №1. С29-35.
- 11 Whitley G. S., Cartwright J. E. (2009). Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *J. Anat*. 215 21–26. 10.1111/j.1469-7580.2008.01039.x
- 12 Baker C. D., Ryan S. L., Ingram D. A., Seedorf G. J., Abman S. H., Balasubramaniam V. (2009). Endothelial colony-forming cells from preterm infants are increased and more susceptible to hyperoxia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 180 454–461. 10.1164/rccm.200901-01150C
- 13 Osol G., Mandala M. (2009). Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology* 24 58–71. 10.1152/physiol.00033.2008
- 14 Dymara-Konopka W., Laskowska M., Blazewicz A. (2018). Angiogenic imbalance as a contributor of preeclampsia. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 19 797–815. 10.2174/1389201019666180925115559
- 15 Dong X., Gou W., Li C., Wu M., Han Z., Li X., et al. (2017). Proteinuria in preeclampsia: not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 8 60–64. 10.1016/j.preghy.2017.03.005
- 16 Ben Ali Gannoun M., Bourrelly S., Raguema N., Zitouni H., Nouvellon E., Maleh W. (2016). Placental growth factor and vascular endothelial growth factor serum levels in tunisian arab women with suspected preeclampsia. *Cytokine* 79 1–6. 10.1016/j.cyto.2015.12.005
- 17 Duhig K., Vandermolen B., Shennan A. (2018). Recent advances in the diagnosis and management of preeclampsia. *F1000Research* 7:242. 10.12688/f1000research.12249.1
- 18 Tsatsaris V., Fournier T., Winer N. (2008). Pathophysiology of preeclampsia. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*. 37 16–23.
- 19 Roberts J. M., Hubel C. A. (2009). The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 30 (Suppl. A), S32–S37. 10.1016/j.placenta.2008.11.009
- 20 Mayrlink J., Costa M. L., Cecatti J. G. (2018). Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology, and prediction. *Sci. World J*. 2018:6268276. 10.1155/2018/6268276
- 21 Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P., Yeo L., Romero R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol*. 10 466–480. 10.1038/nrneph.2014.102
- 22 de Oliveira L. G., Karumanchi A., Sass N. (2010). Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. *Revist. Bras. Ginecol. Obstetr*. 32 609–616.
- 23 Hutabarat M., Wibowo N., Huppertz B. (2017). The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One* 12:e0186909. 10.1371/journal.pone.0186909
- 24 Cornelius D. C. (2018). Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clin. Med. Insights Blood Disord*. 11:1179545x17752325. 10.1177/1179545X17752325
- 25 Schoots M. H., Gordijn S. J., Scherjon S. A., van Goor H., Hillebrands J. L. (2018). Oxidative stress in placental pathology. *Placenta* 69 153–161. 10.1016/j.placenta.2018.03.003
- 26 Ashton S. V., Whitley G. S., Dash P. R., Wareing M., Crocker I. P., Baker P. N., et al. (2005). Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 25 102–108. 10.1161/01.atv.0000148547.70187.89
- 27 Sharp A. N., Heazell A. E., Crocker I. P., Mor G. (2010). Placental apoptosis in health and disease. *Am. J. Reprod. Immunol*. 64 159–169. 10.1111/j.1600-0897.2010.00837.x
- 28 Суханова Ю.А., Себенцова Е.А., Левицкая Н.Г. Острые и отставленные эффекты перинатального гипоксического повреждения мозга у детей и в модельных экспериментах на грызунах // *Нейрохимия*.-2016.-Т.33.-№4. С.276-292
- 29 Helmo F. R., Lopes A. M. M., Carneiro A., Campos C. G., Silva P. B., Dos Reis Monteiro M. L. G. (2018). Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol. Res. Pract*. 214 7–14. 10.1016/j.prp.2017.10.021
- 30 Eddy A. C., Bidwell G. L., III, George E. M. (2018). Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia. *Biol. Sex Differ*. 9:36. 10.1186/s13293-018-0195-5
- 31 Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;(68):107-116. [https://doi.org/10.12737/article\\_5b1a0351210298\\_18315210](https://doi.org/10.12737/article_5b1a0351210298_18315210)
- 32 Racicot K., Kwon J. Y., Aldo P., Silasi M., Mor G. (2014). Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol*. 72 107–116. 10.1111/aji.12289
- 33 Liu S., Diao L., Huang C., Li Y., Zeng Y., Kwak-Kim J. Y. H. (2017). The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J. Reprod. Immunol*. 124 44–53. 10.1016/j.jri.2017.10.045
- 34 Figueiredo A. S., Schumacher A. (2016). The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology* 148 13–21. 10.1111/imm.12595



- 35 Faas M. M., de Vos P. (2017a). Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *J. Reprod. Immunol.* 119 91–97. 10.1016/j.jri.2016.06.009
- 36 Kestlerova A., Feyereisl J., Frisova V., Mechurova A., Sula K., Zima T., et al. (2012). Immunological and biochemical markers in preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 96 90–94. 10.1016/j.jri.2012.10.002
- 37 Jafri S., Ormiston M. L. (2017). Immune regulation of systemic hypertension, pulmonary arterial hypertension, and preeclampsia: shared disease mechanisms and translational opportunities. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 313 R693–R705. 10.1152/ajpregu.00259.2017
- 38 Taylor E. B., Sasser J. M. (2017). Natural killer cells and T lymphocytes in pregnancy and pre-eclampsia. *Clin. Sci.* 131 2911–2917. 10.1042/CS20171070
- 39 Chen L. J., Han Z. Q., Zhou H., Zou L., Zou P. (2010). Inhibition of HLA-G expression via RNAi abolishes resistance of extravillous trophoblast cell line TEV-1 to NK cell lysis. *Placenta* 31 519–527. 10.1016/j.placenta.2010.03.008
- 40 Liu H., Liu X., Jin H., Yang F., Gu W., Li X. (2013). Proteomic analysis of knock-down HLA-G in invasion of human trophoblast cell line JEG-3. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 6 2451–2459.
- 41 Robillard P. Y., Dekker G., Chaouat G., Hulseley T. C., Saftlas A. (2011). Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia—a statement after twelve years of workshops. *J. Reprod. Immunol.* 89 104–117. 10.1016/j.jri.2011.02.003
- 42 Hutabarat M., Wibowo N., Huppertz B. (2017). The trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One* 12:e0186909. 10.1371/journal.pone.0186909
- 43 McEwen. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators *Eur J Pharmacol* 2008 Mar;59(3):279-89. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.007.
- 44 [Yong Li, Qingyi Ma, Shina Halavi, Katherine Concepcion, Richard E. Hartman, Andre Obenaus, Daliao Xiao, and Lubo Zhang](#) Fetal stress-mediated hypomethylation increases the brain susceptibility to hypoxic-ischemic injury in neonatal rats [Exp Neurol. 2016 Jan; 275\(0 1\): 1–10.](#)
- 45 Каркашадзе Г.А., Савостьянов К.В., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы // ВСП. 2016. №5. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1618

#### Контактные данные

##### 1. Бережанская Софья Борисовна

Должность – главный научный сотрудник педиатрического отдела

Ученая степень – профессор, доктор медицинских наук

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

e-mail: mazyar@mail.ru

Контактный телефон: +7-928-177-29-60

##### 2. Созаева Диана Измаиловна

Должность – научный сотрудник педиатрического отдела

Ученая степень – доктор медицинских наук, доцент

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

Контактный телефон: +7-903-435-68-82

##### 3. Каушанская Елена Яковлевна

Должность- врач-невролог отделения детской анестезиологии и реанимации

Ученая степень – кандидат медицинских наук

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

e-mail: lendoc79@gmail.com

Контактный телефон: +7-918-554-37-75

##### 4. Пузикова Олеся Зиновьевна

Должность – ведущий научный сотрудник педиатрического отдела

Ученая степень – доктор медицинских наук

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

e-mail: oleruzikova@yandex.ru

Контактный телефон: +7-918-512-92-90

##### 5. Кравченко Лариса Вахтанговна

Должность – ведущий научный сотрудник педиатрического отдела

Ученая степень – доктор медицинских наук

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

e-mail: larakra@list.ru

Контактный телефон: +7-918-853-88-94